



*Sveriges lantbruksuniversitet*

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för Kliniska Vetenskaper

# Visual evoked potentials (VEP) – utveckling hos den växande hästen

Måns Michanek

*Uppsala*

*2013*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2013:31*



# Visual evoked potentials (VEP) – development in the growing horse

Måns Michanek

*Handledare: Björn Ekestén, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Biträdande handledare: Lena Ström, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Examinator: Karin Holm Forsström, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2013  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska Vetenskaper  
Kurskod: EX0736, Nivå A2E, 30hp*

*Nyckelord: VEP, Visual evoked potentials, utveckling, mognad, häst, föl.  
Key words: VEP, Visual evoked potentials, development, maturation, horse, foal.*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2013:31*



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING .....</b>	<b>2</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>3</b>
<b>INLEDNING.....</b>	<b>4</b>
<i>Principen för VEP.....</i>	<i>4</i>
<b>LITTERATURSTUDIE.....</b>	<b>7</b>
<i>Häst.....</i>	<i>7</i>
Nervsystemets utveckling hos häst.....	7
VEP.....	7
<i>Katt.....</i>	<i>8</i>
<i>Hund.....</i>	<i>9</i>
<i>Kanin.....</i>	<i>10</i>
<i>Ko.....</i>	<i>11</i>
<i>Får.....</i>	<i>12</i>
<i>Gris.....</i>	<i>13</i>
<i>Människa .....</i>	<i>14</i>
<b>EXPERIMENTELL STUDIE .....</b>	<b>15</b>
<i>Material och metod.....</i>	<i>15</i>
<i>Resultat.....</i>	<i>17</i>
<i>Diskussion.....</i>	<i>20</i>
Sedering med xylazin eller detomidin .....	20
Att mäta VEP på föl .....	21
Utveckling av VEP.....	21
Vad är moget?.....	22
Evolutionära aspekter .....	22
<i>Konklusion.....</i>	<i>23</i>
<i>Tack till.....</i>	<i>23</i>
<b>REFERENSLISTA.....</b>	<b>24</b>

## **SAMMANFATTNING**

VEP (visual evoked potentials) är en elektrofysiologisk metod som används för att studera de högre synvägarnas (postretinal) funktion. Hos många djurslag sker en omfattande utveckling av VEP-kurvans utseende från födseln fram till vuxen ålder. Syftet med denna studie är att undersöka hur hästens VEP, och därmed synsinne, utvecklas i tidig ålder.

Arbetet består av en litteraturstudie och en experimentell del. I litteraturstudien sammanfattas vad som gjorts på andra djurslag vad gäller utvecklingen av VEP från födseln och framåt samt vad som gjorts gällande VEP på häst. Den experimentella delen består i huvudsak av en jämförelse mellan VEP från föl och VEP från vuxna hästar, men det ingår även en jämförelse mellan sedering med två olika  $\alpha_2$ -agonister, xylazin och detomidin.

Resultaten visar att det utan större besvär går att registrera VEP på föl och att vågformen från nyfödda föl (<48h gamla) visar stora likheter med VEP från vuxna hästar. Fölen hade generellt högre amplituder som sedan verkade minska med stigande ålder. Jämförelsen mellan sederingarna visade att det var svårare att få ett adekvat sederingsdjup med xylazin, men med ett gott sederingsdjup gav det en kurvform som var jämförbar med detomidinsedering. Det är dock oklart exakt hur latenser och amplituder påverkas av sederingen, då endast ett fåtal hästar ingick i studien.

Slutsatsen är att hästars synsinne förefaller vara väl utvecklat redan vid mycket ung ålder. Evolutionära aspekter, effekten av sedering och möjliga anledningar till de högre amplituderna hos föl diskuteras.

## SUMMARY

VEP (visual evoked potentials) is an electrophysiological method used for evaluating the postretinal pathways. In many species the VEP changes considerably and matures during the first weeks/months of life. The purpose of this study was to examine how the equine VEP, and therefore postretinal function, changes from birth to adult age.

This thesis is composed of two parts. The first part is a review of pertinent studies regarding VEP in horses and the development of VEP in other species. The second part is an experimental part, which mainly consists of a comparison of the VEP between foals and adult horses. Furthermore, a comparison between sedation with two different  $\alpha_2$ -agonists, detomidine and xylazine, is made.

The results show that it is possible to register VEP from newly born foals (<48h of age) and that their basic waveform of the VEP is highly similar to the VEP of the adult horses. The amplitudes of the components in the foal-VEP were generally higher than the adult amplitudes. The comparison of sedation with detomidine and xylazine showed that it was more difficult obtaining an adequate sedation depth when using xylazine. When adequate xylazine sedation was achieved the two substances gave comparable waveforms. The exact impact on latencies and amplitudes could not be determined, because of the small sample size.

In conclusion horses seem to have a well-developed vision early in life. Evolutionary aspects, the effects of sedation and possible reasons for the higher amplitudes are discussed.

## INLEDNING

VEP (visual evoked potentials) är elektriska signaler som kan registreras över synbarken i hjärnan (syncortex) då ögat stimuleras med ljus. De signaler som uppstår kan mätas på patienter genom att elektroder placeras i eller på huden ovan de berörda delarna av hjärnan. Den kurva som kan ses i respons till ljusstimuleringen av näthinnan kan användas för att utvärdera funktionen i synbanorna.

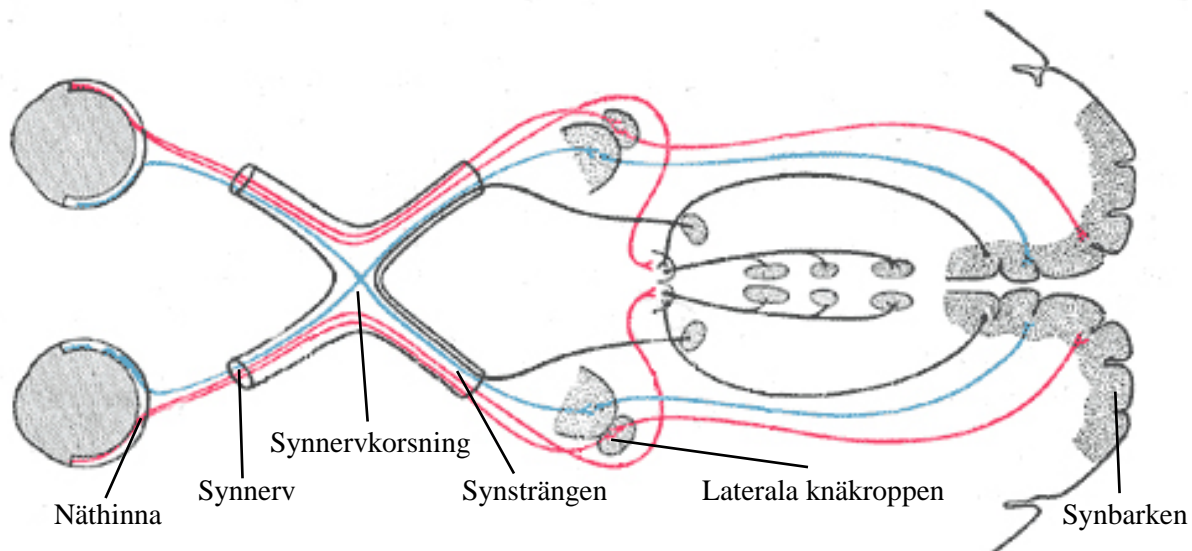
Forskare har tidigare gjort försök på flera djurslag för att undersöka hur VEP-kurvorna utvecklas från födseln och framåt. Mig veterligen har resultat från sådana studier inte publicerats på häst. Syftet med detta examensarbete är att undersöka hur VEP ser ut hos det nyfödda fölet och hur VEP sedan utvecklas med stigande ålder. I arbetet ingår även en litteraturstudie som sammanfattar vad som gjorts på andra djurslag. Detta för att kunna dra slutsatser om hur utvecklat hästens synsinne är vid födseln jämfört med andra djurslag.

VEP har sedan lång tid tillbaka använts kliniskt på humansidan och det finns en standard för hur VEP-undersökningar ska utföras på människa som ges ut och uppdateras regelbundet av International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV (Odom et al, 2010). På människa använder man sig framförallt av två principiellt olika metoder för att stimulera ögat med ljus; "Pattern VEP" (PVEP) och "Flash VEP" (FVEP). Vid PVEP stimuleras ögat med ett mönster, ofta ett schackbrädesmönster där rutorna reverserar mellan svart och vitt. Vid FVEP använder man sig istället av ljusblixtar som presenteras med en viss frekvens. Vid PVEP är alltså ljusmängden som når näthinnan konstant, och man får ett svar till följd av att mönstret ändras. Vid FVEP å andra sidan ändras ljusmängden och det är alltså skillnaden i den mängd ljus som når näthinnan som är stimulus. Denna skillnad gör att man får olika svar beroende på vilken metod som används. I ISCEV:s standard beskrivs de olika typerna av VEP och hur undersökningen med respektive typ ska genomföras. PVEP används mycket på humansidan, men en förutsättning är att patienten samarbetar då mönstret i regel visas på en skärm och patienten måste kunna fokusera på denna. På grund av detta är det framförallt FVEP som används på djur och som kommer att beröras i det här examensarbetet.

## Principen för VEP

När ljus träffar näthinnans fotoreceptorer uppstår en elektrisk signal som förs vidare via synnerven (*nervus opticus*). De båda ögonens synnerver korsar varandra i synnervskorsningen (*chiasma opticum*). Därefter fortsätter banorna i synsträngen (*tractus opticus*), till de laterala knäkropparna (*corpora geniculata laterale*; en del av thalamus) där signalen kopplas om till axoner som bildar synstrålningen (*radiatio opticum*). Denna leder i sin tur informationen vidare till bland annat synbarken (se figur 1). För att ett normalt VEP ska uppstå behöver alltså samtliga delar av synbanan vara intakt.



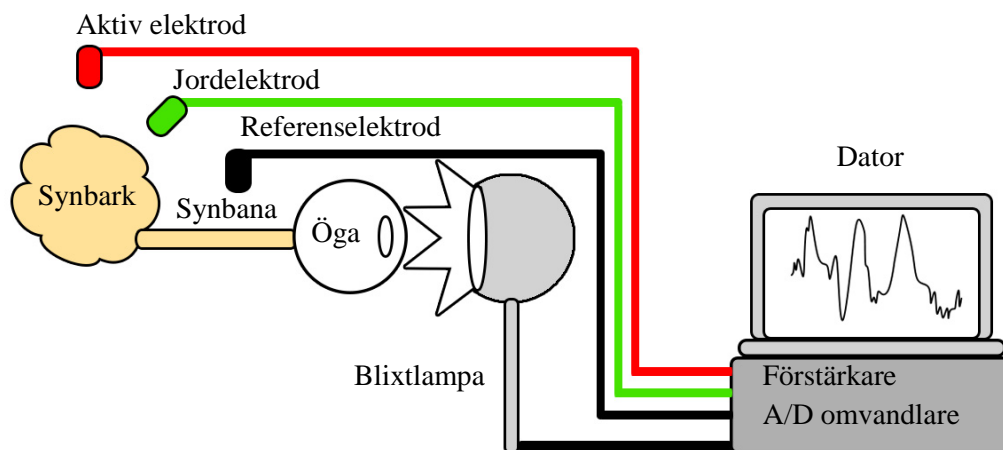


Figur 1. De olika delarna av nervsystemet som leder signaler från ögat till synbarken (Gray, 1918).

Den elektriska signalen som uppstår i hjärnan kan dock inte mätas direkt utan måste först bearbetas. Detta görs med hjälp av en utrustning som gör följande:

- Synkroniserar stimulering och registrering – registrerar signaler under en bestämd tid före och efter att ljusstimulus presenterats.
- Förstärker signalen – signalerna som uppstår har mycket låga amplituder och behöver förstärkas, så att de kan detekteras och mätas.
- Filtrerar bort överflödigt information – man vet inom vilket frekvensområde signalen som uppstår i hjärnan ligger, vilket gör att man kan sortera bort övriga frekvenser.
- Omvandlar signalen från analogt till digitalt format – detta gör det bland annat möjligt att medelvärdesbilda flera registreringar.

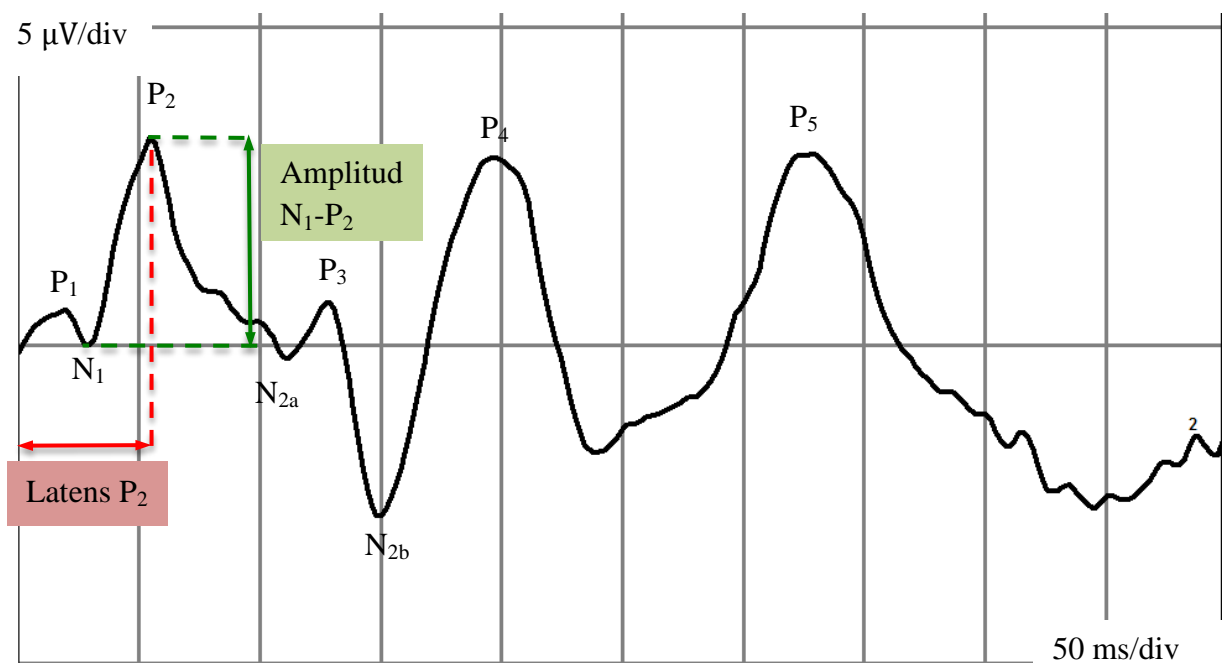
När signalen gått genom förstärkaren går informationen till en dator som ritar upp en kurva. För en schematisk illustration av hur utrustningen sätts upp, se figur 2. Via datorn kan stimuleringsfrekvens, sveptid och antal responser som ska medelvärdesbildas ställas in. Vidare kan ljusintensitet hos stimulus- och bakgrundsljus ställas in, liksom filterfrekvenser.



Figur 2. Schematisk bild över hur VEP kan registreras och vilken materiel som behövs.

Resultatet blir en graf (med tid på x-axeln och spänning på y-axeln) med positiva toppar respektive negativa dalar (figur 3). Dessa benämns N för negativ och P för positiv. Då det uppstår flera olika toppar och dalar finns det dock ett behov att ytterligare klassificera dem. Detta kan göras på två olika sätt. Antingen i kronologisk ordning ( $P_1, P_2, P_3 \dots$  respektive  $N_1, N_2, N_3 \dots$ ) eller efter vilken latens toppen eller dalen har (ex.  $N_{30}, P_{50} \dots$ ). Traditionellt har vågorna benämnts efter kronologisk ordning för FVEP, medan latensbeteckningar använts för PVEP (Odom et al. 2010). I det här arbetet kommer vågorna att numreras i kronologisk ordning.

Två parametrar brukar mätas på en VEP-kurva: latens och amplitud. Latensen är hur lång tid som förflutit sedan början av ljusstimulus till dess att toppen eller dalen nått sin extrempunkt. Amplituden är spänningsskillnaden mellan en dal och en topp (figur 3). Latensen anges vanligen i millisekunder (ms) och amplituden i mikrovolt ( $\mu V$ ).



Figur 3. Exempel på ett VEP från en häst (häst A från detta arbete) med latensen för  $P_2$  samt amplituden  $N_1-P_2$  utritad.

## LITTERATURSTUDIE

Denna litteraturstudie kommer att översiktligt beskriva vad som idag är känt gällande hur VEP utvecklas hos olika djurslag, hur nervsystemet utvecklas hos häst, samt vad som gjorts tidigare gällande VEP på häst. Observera att litteraturstudien inte behandlar VEP hos försöksdjur, då det skulle vara alltför omfattande för detta arbete.

VEP-kurvorna från de vetenskapliga artiklarna är fritt avbildade och ska därför inte betraktas som en exakt återgivning. Den som önskar en mer exakt bild av kurvornas utseende hänvisas till respektive källa.

## Häst

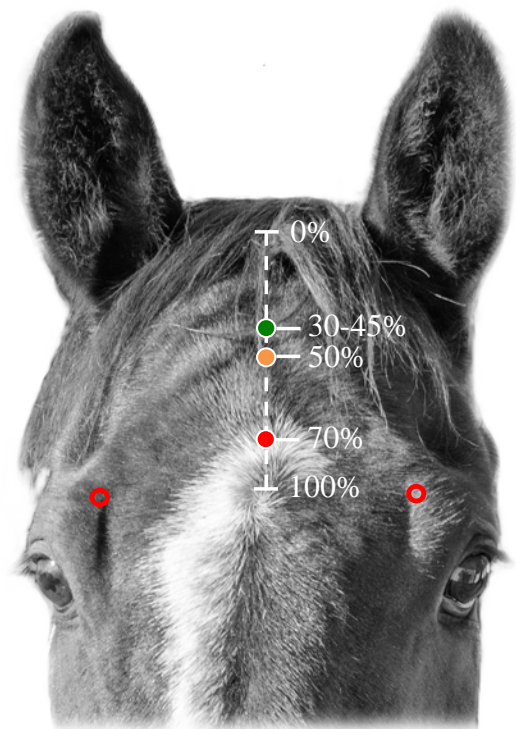
### *Nervsystemets utveckling hos häst*

Szalay (2001) undersökte utvecklingen av centrala nervsystemet (CNS) från hästar i olika åldrar. Fokus låg på de delar av CNS som är involverade i rörelse och koordination, men hjärnans storlek (volym och vikt) och den totala mängden myelin undersöktes också. Den totala mängden myelin fördubblades från 14 dagar före födseln fram till 45 dagar efter födseln. Under denna period sågs ingen ökning av hjärnans volym eller vikt. Från 45 dagars ålder fram till vuxen ålder fördubblades hjärnans volym och vikt medan den relativa mängden myelin minskade. Slutsatsen är att efter dag 45 sker en omfattande storleksökning medan mängden myelin inte ökar i någon större utsträckning. Mängden nisssubstans i motorneuronen följde samma förlopp som mängden myelin. Nisssubstansen är ansvarig för proteinsyntesen i neuronerna och myelinet är det lipidlager som täcker vissa axon och ökar fortledningshastigheten av signalen i axonet genom att möjliggöra saltatorisk konduktion (Waymire, 1997).

### VEP

Brooks (1999) anger att VEP kan registreras på häst och att man sett tre positiva och tre negativa komponenter. Medellatenser och -amplituder anges (tabell 1), men inga detaljer om metoden (exempelvis stimuleringsfrekvens och filterinställningar) anges, vilket gör resultatet svårtolkat.

Ström (2004) visade i sitt examensarbete att det var möjligt att mäta VEP på häst med hjälp av hudelektroder och att det bästa resultatet (högst amplituder och minst störningar) erhöles om hästarna var sederade.



Figur 4. Placering av elektroder.

Förklaring:

- Aktiv elektrod
- Jordelektrod
- Referenselektrod
- Foramen supraorbitale

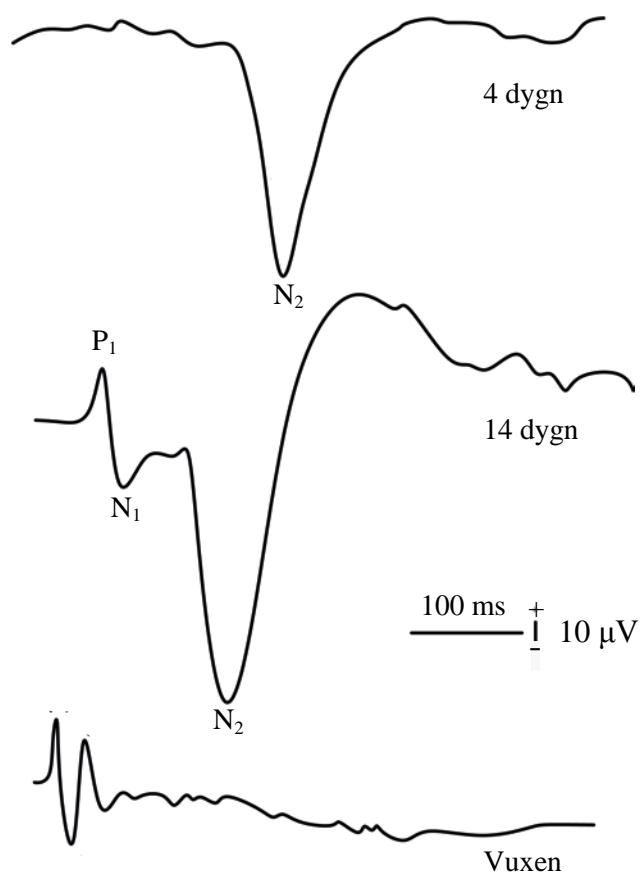
Vid registrering av VEP på häst mäts avståndet mellan *crista nuchae* och en tänkt linje mellan båda sidors *foramina supraorbitale*. Elektrodena placeras sedan på ett visst avstånd som uttrycks i procent av hela sträckan där 0 % är vid *crista nuchae* och 100 % är vid den tänkta linjen. Ström et al. (2011) jämförde olika elektrodpositioner och fann att de bästa registreringarna fås när den aktiva elektroden är placerad vid 30-45 % (figur 4).

Tabell 1. Latenser och amplituder för VEP från vuxen häst enligt Brooks (1999)

Latens (ms)					
N <sub>1</sub>	P <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	P <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	P <sub>3</sub>
9,38 ± 5,54	15,56 ± 4,97	26,56 ± 2,05	41,69 ± 4,36	63,81 ± 10,53	77,56 ± 12,13
Amplitud (μ V)					
N <sub>1</sub> -P <sub>1</sub>		N <sub>2</sub> -P <sub>2</sub>		N <sub>3</sub> -P <sub>3</sub>	
2,39 ± 2,13		12,52 ± 9,30		5,48 ± 3,96	

## Katt

VEP har erhållits från katter så unga som 2 dagar gamla (Rose et al., 1972). Vid denna ålder ses en negativ våg med lång latens. Latensen för den första negativa vågen vid 5-7 dagars ålder varierar beroende på studie mellan ungefär 165 ms och 215 ms (Rose & Lindsley, 1968; Rose & Lindsley, 1965; Norman & Wilson, 1973; Rose et al., 1972; Ellingson & Wilcott, 1960). Någon gång under andra levnadsveckan uppstår, enligt Rose et al. (1972), ett komplex med en positiv våg (P<sub>1</sub>) och en negativ våg (N<sub>1</sub>) som föregår den tidiga negativa vågen (N<sub>2</sub>) (figur 5). Förutom att nya komponenter uppstår har man sett att den tidiga negativa vågens latens minskar avsevärt med stigande ålder, medan latensen för P<sub>1</sub>N<sub>1</sub>-komplexet inte påverkas i samma utsträckning (Norman & Wilson, 1973; Rose & Lindsley, 1968).



Figur 5. Kattens VEP och hur det utvecklas med stigande ålder. Efter Rose et al. (1972).

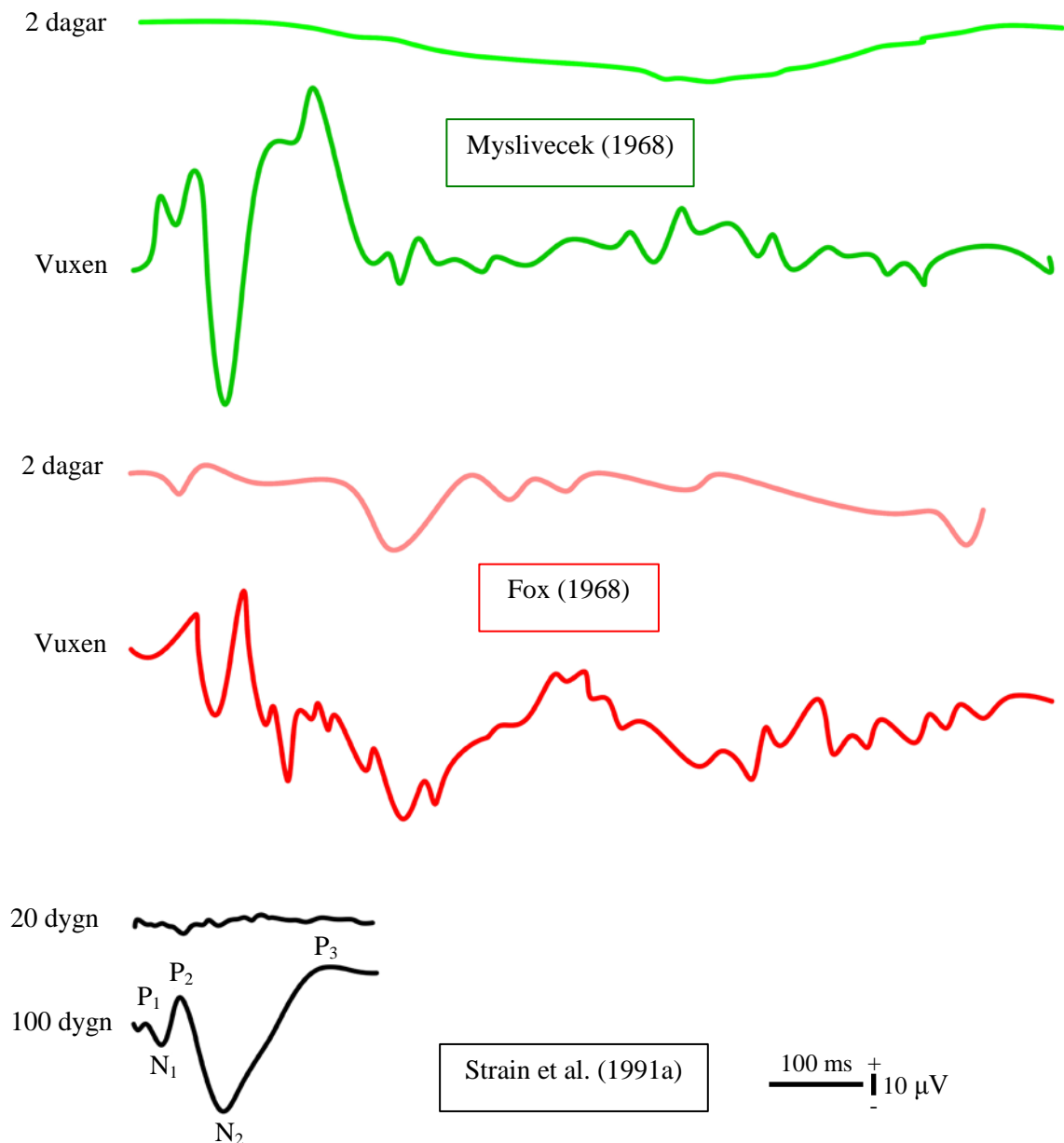
Rose & Lindsley (1968) såg att den tidiga negativa vågen (benämnd  $N_2$ ) även kunde registreras i delar av hjärnan utanför synbarken, medan  $P_1$  och  $N_1$  var lokaliserade till synbarken. Vidare såg de att skador på laterala knäkropparna ledde till en markant minskning eller helt uttraderande av  $P_1$  och  $N_1$ , medan  $N_2$  förblev oförändrad. De kunde få samma effekt på  $N_2$  genom att skada övre fyrhögarna (*colliculus superior*) eller pretektum. Av detta drog de slutsatsen att  $N_2$  representerar ett ospecifikt svar på visuellt stimuli, medan  $P_1$  och  $N_1$  är specifika för synbarken. Pretektum är en del av hjärnan som är involverad i pupillreflexen och övre fyrhögarna ansvarar bland annat för kontrollera ögonrörelser (Dragoi, 1997).

Enligt Rose & Lindsley (1968) och Rose et al. (1972) är kattens VEP moget vid ungefär 30 dagars ålder, medan Ellingson & Wilcott (1960) anser att det inte är moget vid 6 veckor, vilket sammanföll med den högsta ålder vid vilken VEP undersöktes i den studien.

## Hund

Myslivecek (1968) fann att den första urskiljbara vågen på VEP hos valpar kom som tidigast vid 2 dagars ålder. Då sågs en negativ våg med mycket lång latens (kunde vara över 550 ms). Med stigande ålder blev sedan VEP mer komplext med såväl negativa som positiva komponenter. Författaren konstaterar att latenserna för de tydligaste topparna/dalarna generellt blir kortare med stigande ålder. Även Fox (1968) beskriver en första negativ komponent i VEP från valpar. Amplituder och latenser varierade avsevärt hos valparna mellan 1-3 dagar i detta försök, men medellatensen var 275 ms för den första negativa vågen. Vidare anger Fox (1968) att de mest drastiska förändringarna i VEP sågs från födseln fram till ungefär 3 veckors ålder. Vid 4-5 veckors ålder är VEP "relativt moget" och den snabba utvecklingen går över i en mer långsam mognadsprocess. I studien undersökte man även histologiska prover från synbarken och vid 4-5 veckor var den neuronala komplexiteten jämförbar med den hos vuxna hundar. Efter 10 veckors ålder kunde någon förändring i VEP inte ses jämfört med vuxna hundar.

Strain et al. (1991a) studerade hundar från 7 till 100 dagars ålder. I denna studie sågs tre positiva komponenter ( $P_1$ ,  $P_2$  och  $P_3$ ) samt två negativa ( $N_1$  och  $N_2$ ). Samtliga komponenter kunde ses i de flesta mätningarna, oavsett ålder, utom  $P_3$  som inte kunde ses förrän efter 12 dagars ålder. Vidare noterades att latenserna framförallt minskade för de sena komponenterna ( $P_2$ ,  $N_2$ ,  $P_3$ ) samt att amplituderna i många fall ökade. Amplituderna för  $P_2$ - $N_2$  och  $N_2$ - $P_3$  blev så stora att de vid 100 dagars ålder vida överskred de hos vuxna hundar. Vidare sågs att latenserna för  $N_2$  och  $P_3$  nådde sina lägsta värden vid 43 dagars ålder och var därefter oförändrade fram till 100 dagars ålder. Strain et al. noterar dock att inte heller vid 100 dagars ålder var latenserna lika korta som hos vuxna hundar, vilket tyder på att det även sker en viss mognad efter 100 dagars ålder. Figur 6 visar en jämförelse mellan de tre författarnas resultat.



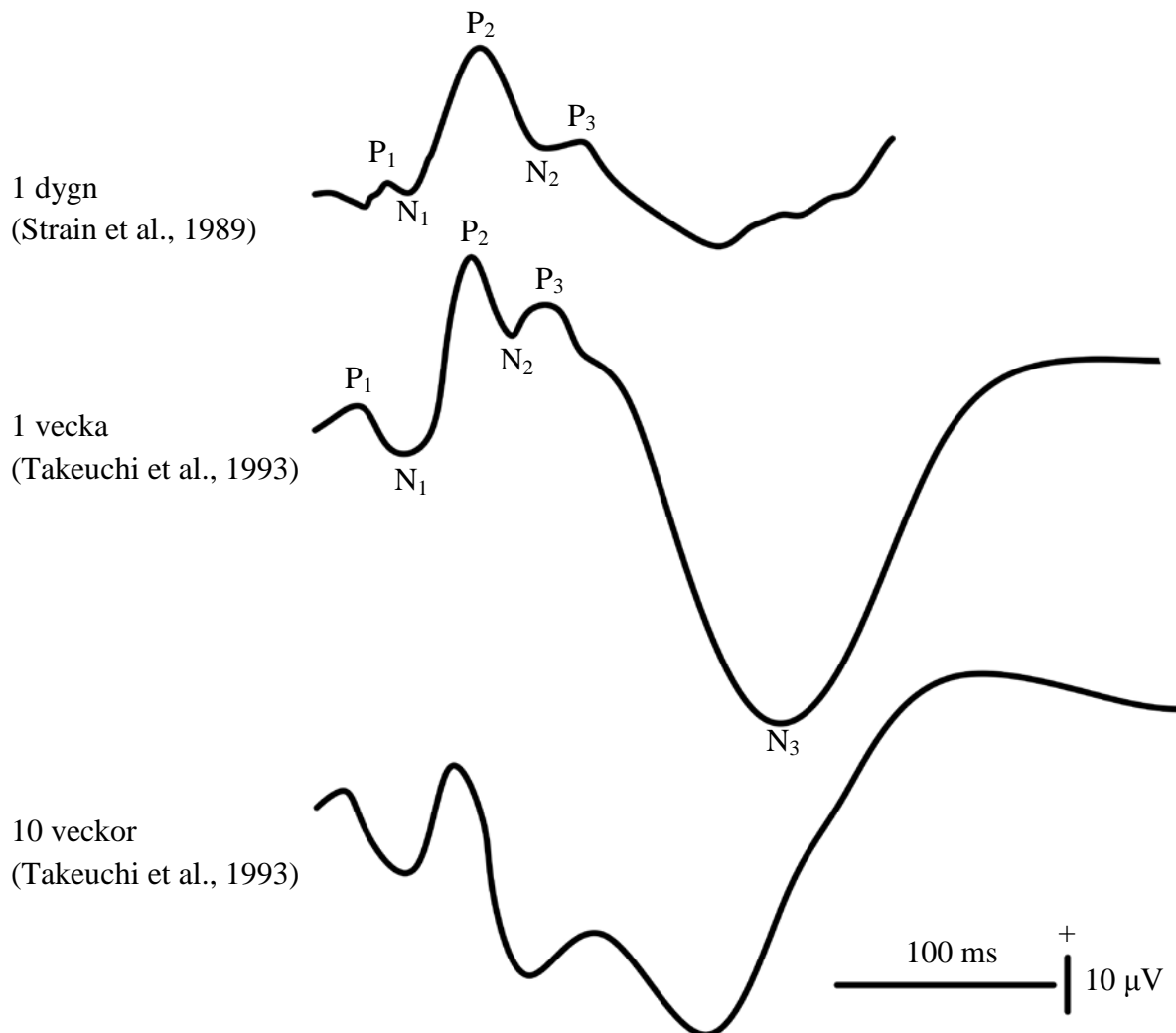
Figur 6. Jämförelse av VEP-kurvor från hundar av olika åldrar. Efter Myslivecek (1968), Fox (1968) och Strain et al. (1991a). Skalangivelsen gäller för samtliga kurvor.

## Kanin

Hunt & Goldring (1951) studerade kaniner från 1 till 28 dygns ålder. Hos kaniner yngre än 7 dagar kunde man inte erhålla något VEP och mellan 7 och 10 dagar var resultaten mycket variabla. Från 7 till 21 dygns ålder sågs en successiv förändring av VEP. Uppkomsten av ett kortikalt svar på ljusstimuli vid 7 dagars ålder sammanföll i tid med begynnande myelinisering av synnerven. Vidare anges att myeliniseringen skulle kunna spela en viktig roll i utvecklingen av de kortikala responserna. Genom att elektriskt stimulera synnerven (ortograd stimulering) erhöles dock en kortikal respons redan vid födseln. Denna respons hade långa latenser och gick snabbt att trötta ut. Vid 21 dagars ålder var den kortikala responsen (vid både ortograd elektrisk och visuell stimulering) jämförbar med den som uppstår hos de vuxna kaninerna.

## Ko

Strain et al. (1989) registrerade VEP från 8 kalvar från födseln fram till 2 månaders ålder. Samtliga komponenter som finns i VEP från vuxna djur fanns även hos kalvarna ( $P_1$ ,  $N_1$ ,  $P_2$ ,  $N_2$  och  $P_3$ ). Latenserna för de olika vågorna var vid födseln desamma som för vuxna kor, med undantag för  $N_2$ . Inom 2-månadersperioden kalvarna studerades såg man en minskad latens



Figur 7. Jämförelse mellan VEP från en 1 dygn gammal kalv (efter Strain et al., 1989) och kalvar på 1 respektive 10 veckor (efter Takeuchi et al., 1989).

med stigande ålder för samtliga vågor utom  $P_1$ , till värden som låg under de normala för vuxna djur. Varför latenserna sedan blir längre i takt med att kalvarna blir vuxna är oklart, men författarna spekulerar i att det kan bero på att axonerna blir längre när hjärnan växer och att latenserna då förlängs. I en senare studie gjord på kalvar mellan en och tio veckors ålder sågs en signifikant minskning av latenserna för  $P_1$  och  $N_3$  med ökande ålder medan övriga vågors latens var i stort sett oförändrade (Takeuchi et al., 1993).

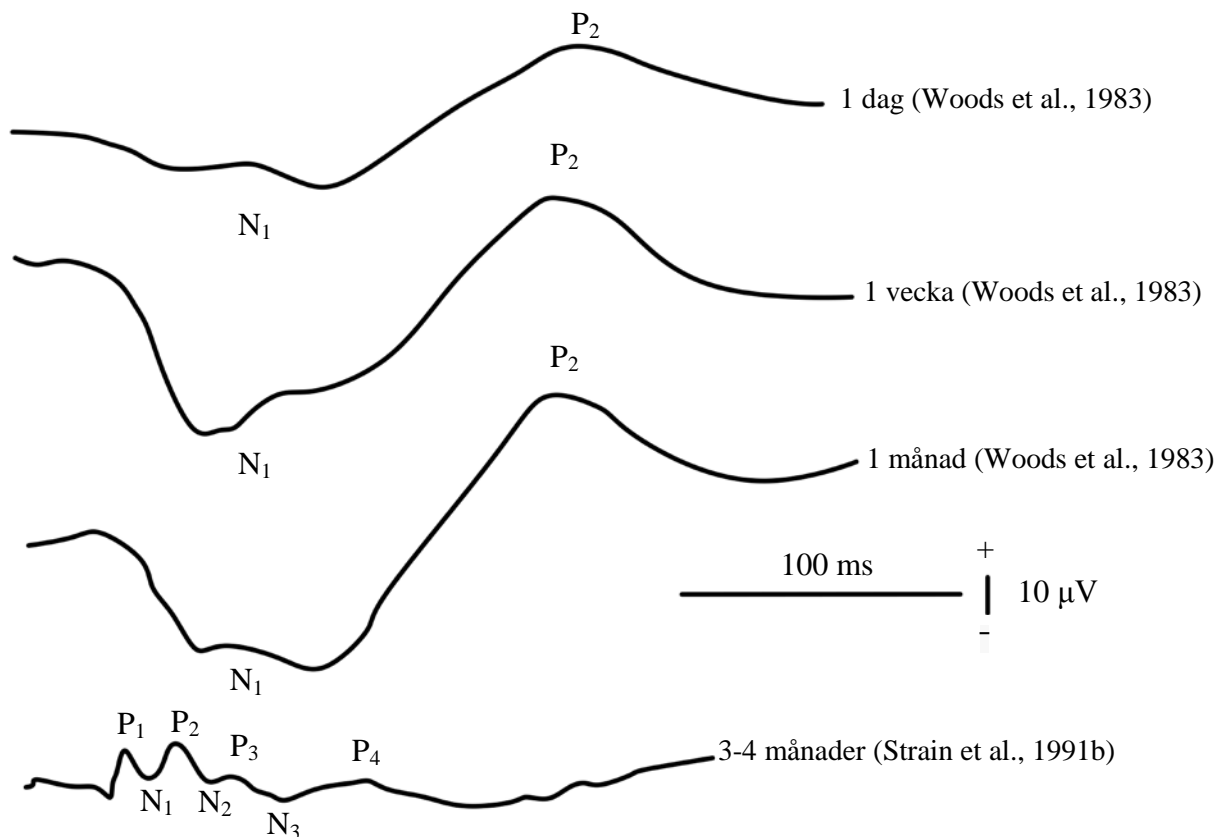
Strain et al. (1989) såg en signifikant ökning av amplituderna för  $N_1$ - $P_2$  och  $N_2$ - $P_3$  med stigande ålder. Vid födseln låg samtliga amplituder antingen över normalvärden för vuxna individer eller på den övre gränsen. Detta tror författaren kan bero på att de yngre djuren har

mindre huvuden och att elektroderna därför hamnar närmare synbarken. Takeuchi et al. (1993) fann att  $N_1$ - $P_1$ - och  $P_2$ - $N_2$ -amplituderna var signifikant högre vid tio veckors ålder än vid en veckas ålder medan övriga amplituders förändring inte var signifikant. Sammanfattningsvis har alltså båda studierna funnit att vissa amplituder ökar med stigande ålder, men resultaten är inte entydiga gällande vilka amplituder som berörs.

Även om de två artiklarnas resultat skiljer sig något från varandra, så är författarna överens om att kalvens VEP endast genomgår mindre förändringar efter födseln. Figur 7 visar att det finns stora likheter mellan VEP från ett dygn (Strain et al., 1989) och de från en respektive tio veckors ålder (Takeuchi et al., 1993).

## Får

Woods et al. (1983) registrerade VEP från lamm mellan 1 och 30 dygns ålder. En viss variation i VEP från de dygns gamla lammen noterades, men  $N_1$  och  $P_2$  gick att urskilja utan större besvär. Det bedömdes att det gick att urskilja ett grundläggande mönster som fanns vid såväl ett dygn som en månads ålder (figur 8). Amplituderna för de olika vågorna visade en signifikant ökning från ett till 30 dygns ålder. Vidare minskade latensen för  $P_2$  med stigande ålder, medan latensen för  $N_1$  var oförändrad. Woods et al. anger att detta skulle kunna innebära att de banor ("primary nerve tracts") som representeras av denna komponent skulle vara mogna vid födseln. Vidare anges att om  $P_2$  kommer från cortex, så skulle latensminskningen kunna representera myelinisering och mognad i dessa delar.

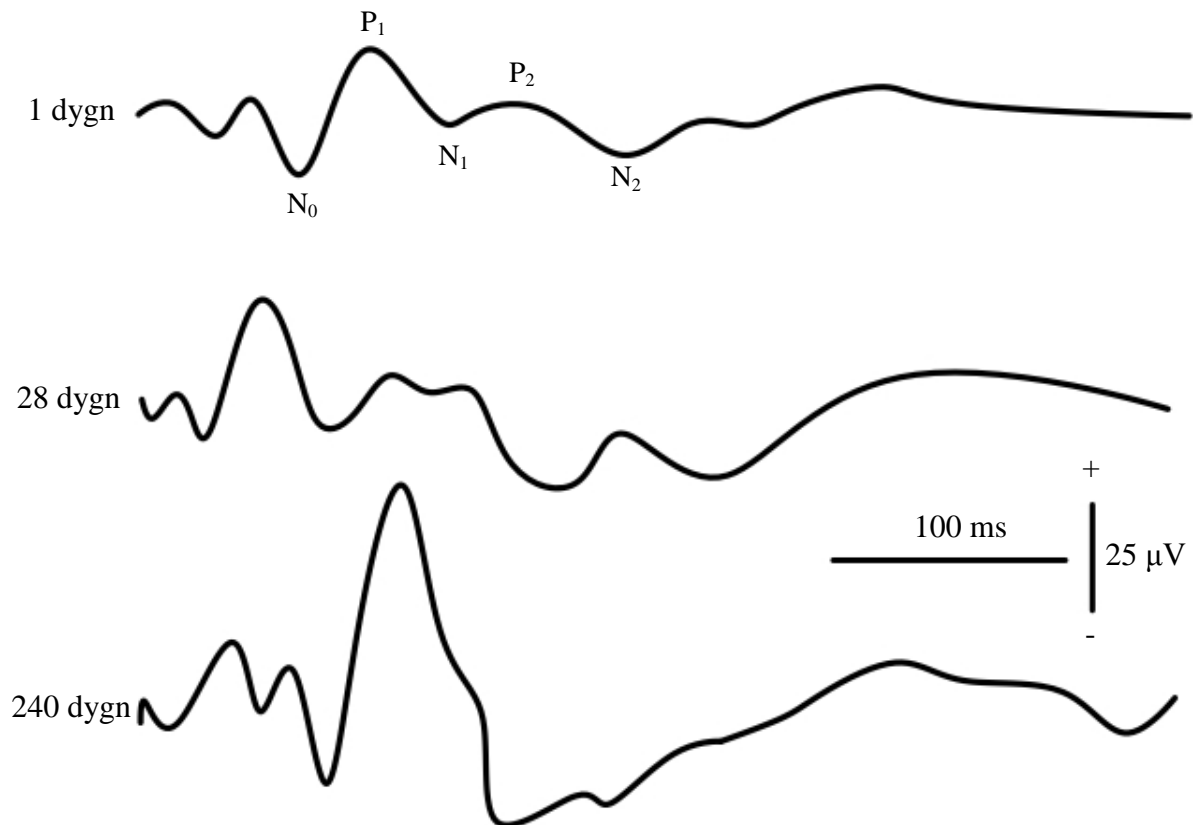


Figur 8. VEP hos det växande fåret. Efter Woods et al. (1983) och Strain et al. (1991b).



Figur 8 antyder att fårets VEP förändras drastiskt mellan 1 månad och 3-4 månader. Förmodligen är förändringen dock inte så radikal, då resultaten kommer från två olika studier där metoderna skiljer sig åt. Woods et al. (1983) har använt sig av en bandpassfilterinställning på 0,3-1000 Hz till skillnad från Strain, et al. (1991b) som har använt sig av en inställning på 1-100 Hz, vilket påverkar kurvans utseende. Dessutom har Woods et al. placerat referenselektroden i örat, vilket också sannolikt bidrar till att resultaten skiljer sig åt.

## Gris



Figur 9. VEP-kurvans utveckling hos den växande grisen. Efter Mattson et al. (1978).

Mattsson et al. (1978) undersökte 6 minigrisar från födseln upp till 37 dagars ålder. Av dessa följdes 3 upp vid 44 och 62 dygns ålder och 1 vid 8 månaders ålder. Samtliga komponenter som återfinns hos vuxna grisar fanns även i VEP från de nyfödda grisarna (figur 9). VEP från nyfödda grisar var dock mycket variabla, men vid 2 veckors ålder hade de stabiliserat sig. Den enda komponenten som var tillräckligt robust för att kunna räkna på benämndes P<sub>1</sub> och dess latens minskade snabbt de första 25 dagarna. Dag 1 var latensen ungefär 95-110 ms och efter 25 dagar strax under 60 ms. Efter 25 dagar var latensminskningen minimal.

Strain et al. (2006) jämförde VEP från 5-7 veckor gamla vietnamesiska hängbuksvin med vuxna grisar av samma ras. Latenserna för N<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> och N<sub>2</sub> var signifikant längre för de unga grisarna jämfört med de vuxna grisarna. De unga grisarna hade signifikant högre P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>- och P<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>-amplituder jämfört med de vuxna grisarna. Författarna noterar dock att skillnaderna i kurvform för VEP mellan de 5-7 veckor gamla grisarna och de vuxna är små.

## Människa

Det finns en uppsjö av studier gjorda på utvecklingen av VEP hos människa och att göra en sammanställning av all tillgänglig litteratur är alltför omfattande för detta arbete. Två relativt nya studier har valts ut samt en studie som har studerat VEP-kurvornas utveckling från födseln fram till sex års ålder.

Både Benavente et al. (2005) och Kræmer et al. (1999) såg att det fanns en stor variation i de VEP som registrerades från nyfödda barn. Benavente et al. (2005), som studerade barn från födseln till 6 månaders ålder, såg en positiv våg ( $P_2$ ) med en medellatens på ungefär 180 ms hos 100 % av de nyfödda barnen, medan förekomst av övriga komponenter varierade. Med stigande ålder växte ett mer komplext VEP fram. Vidare noterades att latensen för  $P_2$  minskade med stigande ålder. Ingen signifikant skillnad i amplitud för  $P_2$  sågs under tidsperioden.

Kræmer et al. (1999) beskriver en positiv våg med en latens på 166-213 ms som ofta sågs vid födseln (eller strax därefter). En negativ våg med lång latens, som ofta sågs vid födseln, beskrivs också.

Blom et al. (1980) studerade hur VEP förändrades hos barn under de första 6 levnadsåren. Den största förändringen i vågform sågs under de första 6 månaderna, medan amplituder och latenser förändrades även senare. Barnens VEP delas upp i två delar: den "primära" delen består av tidiga vågor och den "sekundära" av senare vågor. Den primära delens latenser motsvarar latenserna hos vuxna individer när barnen är 3-4 år gamla, medan den sekundära inte är nere i vuxna latenser ens vid 6 års ålder.

## EXPERIMENTELL STUDIE

### Material och metod

*Hästar* - VEP registrerades på tre nyfödda, fullgångna föl (I, II, III) och ett av fölen följdes upp vid sex månaders ålder. För att kunna jämföra resultaten från fölen med vuxna hästar gjordes även mätningar på tre vuxna hästar (tabell 2). Användningen av hästar i försöket var godkänd av Uppsala djurförsöksetiska nämnd.

Tabell 2. Lista över de hästar som ingår i försöket

Häst	Kön	Ras	Ålder	Sedering	Stim. öga
Föl I	Sto	Varmblodig travare	36 h, 6 mån	Xylazin	OS
Föl II	Hingst	Varmblodig travare	44 h	Xylazin	OS
Föl III	Sto	Varmblodig travare	41 h	Xylazin	OD
Häst A	Valack	Varmblodig travare	12 år	Detomidin	OS
Häst B	Sto	Varmblodig travare	20 år	Xylazin	OS
Häst C	Sto	Varmblodig travare	17 år	Xylazin/Detomidin	OD

*Klinisk och oftalmologisk undersökning* - Före VEP-registreringen utfördes en allmän klinisk undersökning för att säkerställa att hästarna var friska. Synen och nervsystemet undersöktes genom att observera hur fölet rörde sig i boxen och reagerade på synintryck i sin omgivning och vid hanteringen. Vidare utfördes en ögonundersökning med fokalt ljus och förstoring, samt kontroll av hotrespons och reflexer (pupill-, blink- och retinalreflex). Även direkt oftalmoskopi samt tonometri genomfördes.

*Sedering och lokalbedövning* - Fölens vikt uppskattades varefter de sederades med 0,4 mg/kg xylazin (Narcoxyl vet., 20 mg/ml, Intervet AB, Sollentuna). Efter den initiala dosen itererades xylazin symptomatiskt.

På de vuxna hästarna blockerades *nervus supraorbitalis* och *nervus palpebralis* med mepivakain (Carbocain 20 mg/ml, AstraZeneca, Södertälje). Subkutana kvaddlar med mepivakain lades även vid varje elektrodposition.

*Pupillvidgande och tårersättning* - Pupillerna dilaterades med tropikamid (Mydriacyl 0,5 %, Alcon, Stockholm) minst 45 minuter före mätningarna. Registrering påbörjades vid maximal pupilldilatation. Under den tid hästarna var sederade gavs 1 droppe hyaluronsyra (Zilkeye, Evolan Pharma AB, Stockholm) med jämna mellanrum för att skydda hornhinnan.

*Registrering av VEP* - Korkskruvselektroder (Stainless Steel Disposable Corkscrew Electrode, Cephalon, A/S, Nørresundby, Danmark) fästes i huden enligt Ström et al. (2011) (se figur 4).

För förstärkning, bandpassfiltrering från 1-100 Hz, lagring och efterbearbetning av kurvor användes en utrustning för elektrofysiologi på djur (Retiport, Acrivet, RETIport Reader Station 5.9.7.0).

*Impedans* - Under samtliga försök var impedansen mellan elektroderna under  $5k\Omega$ .

*Ljusstimulering* - Ett öga per häst stimulerades med ljusblixtar från en bakgrundsbelyst ( $25 \text{ cd/m}^2$ ) fullfältstimulator (Retiport mini-Ganzfield, Acrivet GmbH, Henningsdorf, Tyskland) med ljusintensiteten  $3 \text{ cd}\cdot\text{s/m}^2$  och frekvensen 1,09 Hz. Figur 10 visar en häst som stimuleras med en mini-Ganzfield-stimulator. Det öga som inte stimulerades täcktes över för att minska risken för ljuskontamination.

Antalet responser som medelvärdesbildades hos fölen varierade mellan 55 och 144 per registrering beroende på kurvans utseende och hur väl fölen samarbetade. Blixtarna levererades i omgångar med vila mellan för att inte trötta ut fölen. Hos de vuxna hästarna medelvärdesbildades 144 responser per registrering.



*Figur 10. Registrering av VEP med hjälp av en mini-Ganzfield-stimulator.*

## Resultat

*Vuxna hästar* - Samtliga tre hästar var friska vid allmän klinisk undersökning. Samtliga stimulerade ögon var utan anmärkning eller uppvisade fynd som inte bedömdes påverka resultatet av VEP vid oftalmologisk undersökning. (Häst B hade ett fåtal ”bullet hole lesions” i det stimulerade ögats näthinna. Dessa lesioner kan ses hos hästar i alla åldrar och betraktas som ett bifynd (Wilkie, 2010)).

Tre registreringar gjordes för varje vuxen häst och samtliga registreringar är medelvärden av 144 responser. Tre negativa ( $N_1$ ,  $N_{2a}$  och  $N_{2b}$ ) och tre positiva ( $P_2$ ,  $P_3$  och  $P_4$ ) komponenter sågs i samtliga tolv mätningar från de vuxna hästarna och  $P_1$  sågs i nio av tolv mätningar. Häst A hade även en sen positiv komponent ( $P_5$ ) som sågs i tre av tre mätningar. Medelvärden och standardavvikelser för latenser och amplituder presenteras i tabell 3.

Tabell 3. Latenser och amplituder för de olika komponenterna hos de vuxna hästarna som ingick i arbetet.  $\bar{x}$ =medelvärde.  $\sigma$ =standardavvikelse.

Sedering (hästar)		Latens (ms)							
		$P_1$	$N_1$	$P_2$	$N_{2a}$	$P_3$	$N_{2b}$	$P_4$	$P_5$
Detomidin (A + C)	$\bar{x}$	16,8	29,0	59,0	98,0	128,2	156,0	199,0	328,7
	$\sigma$	1,8	0,0	2,8	6,8	7,1	4,5	5,2	16,5
Xylazin (B + C)	$\bar{x}$	19,3	31,0	56,3	83,3	103,0	135,7	228,5	
	$\sigma$	5,3	4,0	4,3	7,4	12,2	7,0	7,9	
		Amplitud ( $\mu V$ )							
		$P_1-N_1$	$N_1-P_2$	$P_2-N_{2a}$	$N_{2a}-P_3$	$P_3-N_{2b}$	$N_{2b}-P_4$		
Detomidin (A + C)	$\bar{x}$	1,9	4,9	4,4	1,5	2,5	4,0		
	$\sigma$	1,2	1,8	1,1	1,1	0,7	0,9		
Xylazin (B + C)	$\bar{x}$	0,4	2,4	3,7	0,9	3,3	6,6		
	$\sigma$	0,3	0,8	1,8	0,7	1,7	3,9		

*Sederingens inverkan på kurvans utseende* - Häst C sederades med en bolusdos xylazin som sedan itererades symptomatiskt. En jämförelse med samma häst sederad med detomidin erhöles genom Lena Ström, SLU, Uppsala.

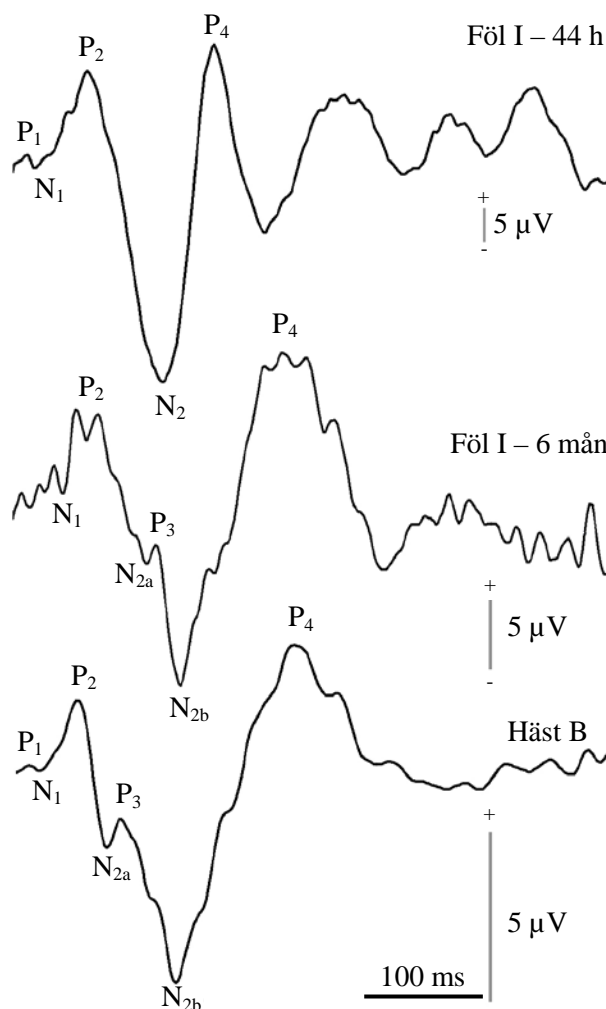
Vid sedering med xylazin som bolus var det svårt att uppnå ett adekvat sederingsdjup och hålla detta under längre tid. Det var uppenbart att kurvans utseende påverkades av sederingsdjupet och hur mycket hästen rörde på öronen.

Sedering med xylazin som bolus gav kortare latenser för komponenterna  $N_{2a}$ ,  $P_3$  och  $N_{2b}$  samt generellt lägre amplituder. Det går dock inte att avgöra huruvida dessa skillnader är statistiskt signifikanta eller ej på grund av de få observationerna.

Häst B sederades med constant rate infusion (CRI) med xylazin. Detta resulterade i ett jämnare och bättre sederingsdjup än när häst C sederades med xylazin som bolus. VEP från häst B hade högre amplituder och mindre störningar än när häst C sederades med xylazin. Jämfört med de andra vuxna hästarna var amplituderna höga för P<sub>3</sub>-N<sub>2b</sub> och N<sub>2b</sub>-P<sub>4</sub> hos häst B. Det går dock inte att avgöra huruvida denna skillnad är statistiskt signifikant eller ej, då så få hästar undersöktes.

Även om sedering med xylazin eventuellt påverkar VEP, så är vågformen i sig jämförbar med den som fås vid sedering med detomidin.

*Föl* - De tre fölen var fullt friska enligt hälso- och synundersökningarna. I samtliga registreringar kunde två negativa (N<sub>1</sub> och N<sub>2</sub>) och två positiva komponenter (P<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>) urskiljas hos de nyfödda fölen. P<sub>1</sub> sågs i fem av de totalt åtta registreringarna som gjordes hos de nyfödda fölen. I två av åtta registreringar från de nyfödda fölen var N<sub>2</sub> delad i ett N<sub>2</sub>-komplex (liknande de vuxnas) bestående av N<sub>2a</sub>, P<sub>3</sub> och N<sub>2b</sub> (för exempel på detta se figur 12). Resultatet för N<sub>2</sub>-komplexets komponenter redovisas separat i tabell 4. Övriga amplituder och latenser för de nyfödda fölen presenteras i tabell 5.



Figur 11. Representativa kurvor för föl I vid 44 h och 6 månader samt för en vuxen häst (Häst B). Notera att skalan skiljer mellan de olika åldrarna.

Tabell 4. Amplituder och latenser för N<sub>2</sub>-komplexets komponenter hos de nyfödda fölen.  $\bar{x}$ =medelvärde.  $\sigma$ =standardavvikelse.

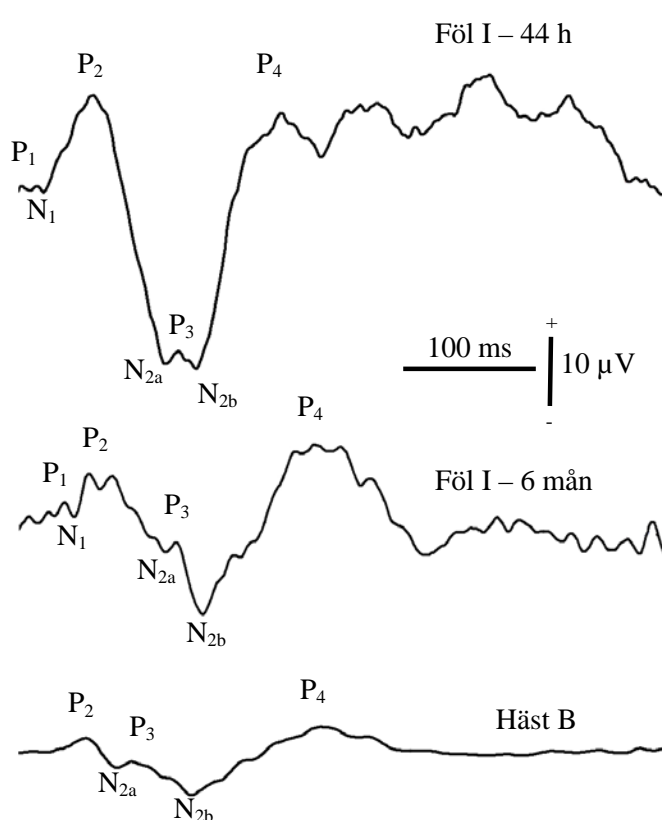
Föl		Latens (ms)		
		N <sub>2a</sub>	P <sub>3</sub>	N <sub>2b</sub>
I och III	$\bar{x}$	102,0	109,0	119,5
I och III	$\sigma$	17,0	21,2	21,9
		Amplitud (µV)		
		N <sub>2a</sub> -P <sub>3</sub>	P <sub>3</sub> -N <sub>2b</sub>	
I och III	$\bar{x}$	0,7	2,0	
I och III	$\sigma$	0,4	0,6	

Tabell 5. Latenser och amplituder för de olika komponenterna hos de nyfödda fölen (36-44h).  $\bar{x}$ =medelvärde.  $\sigma$ =standardavvikelse

Föl		Latens (ms)				
		P <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	P <sub>4</sub>
I, II och III	$\bar{x}$	19,8	27,1	52,0	102,8	176,4
I, II och III	$\sigma$	7,6	6,8	6,9	20,5	34,4
		Amplitud ( $\mu$ V)				
		P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	N <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> -P <sub>4</sub>	
I, II och III	$\bar{x}$	1,0	7,3	25,6	32,2	
I, II och III	$\sigma$	0,9	3,6	13,0	14,9	

*Jämförelse mellan föl och vuxna hästar* – Stora likheter sågs mellan fölens och de vuxna hästarnas vågformer (figur 11). I samtliga mätningar från de vuxna hästarna fanns dock ett N<sub>2</sub>-komplex bestående av N<sub>2a</sub>, P<sub>3</sub> och N<sub>2b</sub>. Detta sågs bara i två av åtta mätningar från fölen.

I de nyfödda fölens VEP sågs högre amplituder än i de vuxna hästarnas VEP (utom för P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>). Vid uppföljning av föl I vid sex månaders ålder sågs lägre amplituder än hos samma föl när detta var nyfött, men amplituderna var fortfarande högre än hos de vuxna hästarna (figur 12). Det går dock inte att avgöra huruvida dessa skillnader är statistiskt signifikanta eller ej på grund av för få observationer. Latenser och amplituder för det sex månader gamla fölet redovisas i tabell 6.



Figur 12. Jämförelse av amplituder med stigande ålder. Skalangivelsen gäller för samtliga VEP.

Hos de nyfödda fölen sågs i flertalet mätningar även positiva och negativa komponenter efter P<sub>4</sub> (för exempel, se figur 11 och 12). Latenserna för dessa varierade mellan individerna och även mellan mätningar från samma individ. Dessa komponenter sågs inte hos de vuxna hästarna eller hos det sex månader gamla fölet.

En större variation i de olika komponenternas latenser sågs hos de nyfödda fölen jämfört med de vuxna. På grund av de få observationerna vet vi inte om denna skillnad är statistiskt signifikant eller inte.

Tabell 6. Latenser och amplituder för de olika komponenterna hos det 6 månader gamla fölet.  $\bar{x}$ =medelvärde.  $\sigma$ =standardavvikelse. -=komponenten såg inte i någon registrering

Föl		Latens (ms)						
		P <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	N <sub>2a</sub>	P <sub>3</sub>	N <sub>2b</sub>	P <sub>4</sub>
Föl III - 6 mån	$\bar{x}$	-	37,3	65,0	108,7	116,7	155,7	228,3
	$\sigma$	-	13,4	5,3	11,4	9,5	13,3	4,2
		Amplitud ( $\mu$ V)						
		P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>	N <sub>1</sub> -P <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> -N <sub>2a</sub>	N <sub>2a</sub> -P <sub>3</sub>	P <sub>3</sub> -N <sub>2b</sub>	N <sub>2b</sub> -P <sub>4</sub>	
Föl III - 6 mån	$\bar{x}$	-	4,4	9,6	1,4	13,8	35,2	
	$\sigma$	-	1,5	6,2	0,6	5,4	9,9	

## Diskussion

### Sedering med xylazin eller detomidin

Tidigare försök vid institutionen är gjorda med detomidin som sedering (Ström, 2004; Ström et al., 2011). På grund av fölens låga vikt är det dock mer praktiskt med xylazin, då det är lättare att dosera. Dessutom har xylazin kortare duration, vilket är önskvärt då man sederar unga individer. Både xylazin och detomidin är  $\alpha_2$ -agonister och kan därför förväntas ha likartad effekt på hästarna.

Häst C sederades med Xylazin på samma sätt som fölen – med en bolusdos och sedan iterering symptomatiskt. Kurvan jämfördes sedan med VEP som uppmätts tidigare då hästen var sederad med detomidin. Det var svårt att få hästen jämnt sederad med xylazin då sederingseffekten var kortvarig. Sederingsdjupet var tillfredsställande under några korta perioder, men blev snabbt för ytligt. Amplituderna var lägre när xylazin användes som sedering och dessa registreringar innehöll också betydligt mer störningar, vilket sannolikt har bidragit till de lägre amplituderna. Ett samband sågs mellan störningar och öronspel, vilket troligen beror på kontamination till följd av ökad muskelaktivitet nära elektroderna. Dessutom kan medvetandegraden i sig ha påverkat kurvans utseende. De skillnader som sågs i latens mellan de två sederingarna är svåra att utvärdera, då enbart tre mätningar med respektive sedering gjordes och ett större antal mätningar skulle behövas för att kunna veta huruvida detta samband är statistiskt signifikant eller inte.

Häst B hade, jämfört med de andra vuxna hästarna, höga amplituder för P<sub>3</sub>-N<sub>2b</sub> och N<sub>2b</sub>-P<sub>4</sub>. Det är dock svårt att veta vilken betydelse man ska tillskriva detta, då inga jämförande mätningar med detomidin gjordes och då ingen statistisk signifikans kunde beräknas på grund av för få observationer.

Sammanfattningsvis antyder resultatet att det kan finnas en skillnad i VEP-kurvans utseende beroende på sedering. Samtidigt visar det att det går att få ett lika störningsfritt VEP med



xylazin som med detomidin så länge hästen är tillräckligt djupt sederad och sederingsnivån jämn.

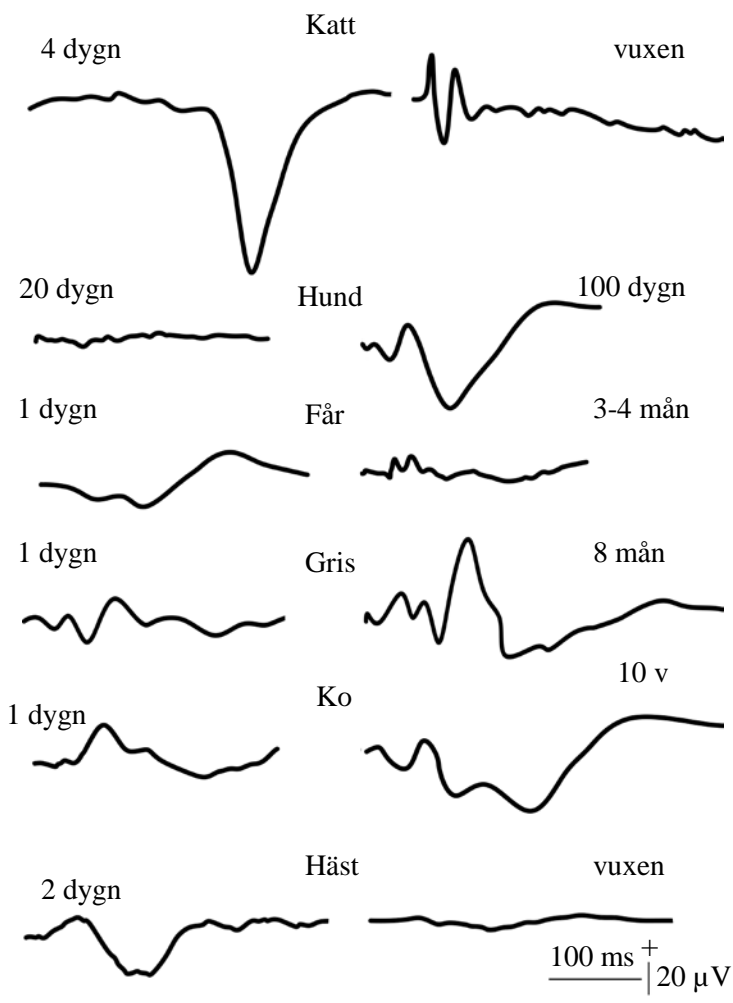
### Att mäta VEP på föl

Resultaten visar att det går att få reproducerbara VEP från föl. Mätningarna i detta arbete gjordes i stallmiljö, vilket inte är optimalt ur elektrofysiologisk synvinkel. Trots detta erhöles reproducerbara VEP med lite störningar. Utmaningen när VEP ska mätas på föl är inte mätmetoden i sig, utan att kunna hålla en så ung individ jämnt och tillräckligt djupt sederad.

### Utveckling av VEP

Vågformen från fölen är i sig mycket lik de vuxna hästarnas vågform redan före två dygns ålder. Resultatet antyder också att de dominanta komponenternas amplitud hos häst sjunker med stigande ålder. Minskade amplituder har även setts hos gris (Strain et al., 2006), medan vissa amplituder ökade hos nöt (Strain et al., 1989; Takeuchi et al., 1993).

Det finns olika tänkbara anledningar till att amplituderna är högre hos de nyfödda individerna än hos de vuxna. Hjärnan och skallens utveckling är troligen viktiga faktorer. Fortledningen av signalerna försämrar sannolikt när fontaneller sluts, skallbenen mineraliseras och även när omgivande mjukvävnader utvecklas, vilket minskar de amplituder som kan registreras av elektroder på eller i huden. Även mognad på cellnivå skulle kunna tänkas bidra till lägre amplituder.



Figur 13. Jämförelse av VEP-kurvans utveckling hos olika djurslag. VEP från unga individer visas till vänster och VEP från äldre individer till höger. Notera att VEP från får kommer från två olika studier där olika metoder använts (se litteraturstudie). Katt – efter Rose et al., 1972. Hund – efter Strain et al., 1991a. Får – efter Woods et al., 1983 (1 dygn) och Strain et al., 1991b (3-4 mån). Gris – efter Mattson et al., 1978. Nöt – efter Strain et al., 1989 (1 dygn) och Takeuchi et al., 1993 (10 v). Häst – från detta försök.

Att latenserna för respektive komponent visade en större variation hos de yngre individerna är i linje med vad som setts hos andra djurslag (Benavente et al., 2005; Fox 1968; Kræmer et al., 1999; Mattson 1978)

### ***Vad är moget?***

När man läser de vetenskapliga artiklarna om hur VEP mognar hos de olika djurslagen återkommer man ständigt till frågan om vad som är moget. Om kravet för att ett VEP ska vara moget är när latenser och amplituder är identiska med de som ses hos vuxna individer antyder exempelvis resultatet från Blom et al. (1980) att människans VEP inte är moget ens vid 6 års ålder. Om man istället ser till kurvans utseende och när samtliga toppar och dalar finns, skulle kanske människans VEP vara ”moget” tidigare.

I det här arbetet har kurvornas utseende och att olika positiva och negativa komponenter kan identifieras använts som kriterium för att försöka definiera vad som är moget. När VEP från de olika åldrarna jämfördes fanns det små skillnader i kurvans generella form och det som verkade skilja mest mellan vuxen och nyfödd var amplituderna.

### ***Evolutionära aspekter***

Utifrån de studier jag läst och resultatet av de egna försöken tycker jag att man kan dra slutsatsen att katt, hund, kanin och människa har VEP som genomgår stora förändringar från födseln till vuxen ålder. Hos gris, ko och häst sker också förändringar i VEP, men dessa är små i jämförelse. Det är svårt att uttala sig om fårets VEP då metoderna mellan de olika studierna skiljer sig väsentligt (se litteraturstudien). Figur 13 visar en översiktlig jämförelse mellan olika djurslags VEP-kurvor.

Utvecklingen av VEP speglar syn- och nervsystemets utveckling och det är rimligt att djur som ko, gris och häst har haft evolutionära fördelar av att ha en väl utvecklad syn redan vid födseln. De är djur som behöver leta/inta föda stora delar av dygnet och kan därför behöva röra sig över stora ytor. De nyfödda ungarna måste kunna följa med flocken redan från första dagen. Dessa djurslag är dessutom bytesdjur, vilket också ställer krav på utvecklade ungar som kan följa modern och flocken. Givetvis ställer dessa förhållanden även krav på många andra kroppsliga funktioner som exempelvis rörelseförmåga, hörsel med flera. Att synen är relativt högt utvecklad vid födseln är därför inte så förvånande med tanke på att dessa djur generellt är mer ”vuxenlika” och självständiga när de föds än exempelvis hund, katt, kanin och människa.

Kaniner är förvisso både växtätare (och behöver leta föda) och bytesdjur, men då ungarna kan ligga skyddade i hålrum under marken har en god syn redan vid födseln antagligen inte varit någon evolutionär fördel. Dessutom föds de med slutna ögonlock.

Katt och hund är rovdjur där ungarna hålls i en lya eller ett bo. Ungarna föds med slutna ögonlock, vilket medför att förmågan att uppfatta synstimuli är rudimentär under de första levnadsveckorna. Den huvudsakliga synutvecklingen börjar alltså senare än hos t ex föl.

## **Konklusion**

- Det går utan större svårighet att registrera VEP på föl.
- VEP-kurvans form hos de nyfödda fölen (<2 dygn gamla) är mycket lik den från vuxna hästar.
- Fölen har generellt högre amplituder som sedan verkar minska med ökande ålder.
- Förutsatt att ett gott sederingsdjup erhålls ger xylazin och detomidin jämförbara vågformer, men det är inte helt klart hur amplituder och latenser påverkas.

## **Tack till**

Stort tack till Västerbo Stuteri som ställde upp med föl till försöket.

## REFERENSLISTA

- Benavente, I., Tamargo, P., Tajada, N., Yuste, V. & Oliván, M. J. (2005) Flash visually evoked potentials in the newborn and their maturation during the first six months of life. *Documenta ophthalmologica*, 110 (2-3), 255–263.
- Blom, J. L., Barth, P. G. & Visser, S. L. (1980) The visual evoked potential in the first six years of life. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 48 (4), 395–405.
- Brooks, D. E. (1999) Equine ophthalmology. I: Gelatt, K. N. (ed.), *Veterinary Ophthalmology*, 3 ed. 1108. Philadelphia, Williams & Wilkins
- Dragoi, V. (1997) Visual Processing: Cortical Pathways. I: Byrne, J. H. (ed.) *Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences* [online]. Department of Neurobiology and Anatomy, The University of Texas Medical School at Houston (UTHealth). Tillgänglig: <http://neuroscience.uth.tmc.edu/> [11 januari 2013]
- Ellingson, R. J. & Wilcott, R. C. (1960) Development of evoked responses in visual and auditory cortices of kittens. *Journal of neurophysiology*, 23, 363–375.
- Fox, M. (1968) Neuronal development and ontogeny of evoked potentials in auditory and visual cortex of the dog. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 24 (3), 213–226.
- Gray, H. (1918) *Anatomy of the human body*, 20 ed. fig. 774 s.883. Philadelphia, Lea & Febiger
- Hunt, W. E. & Goldring, S. (1951) Maturation of evoked response of the visual cortex in the postnatal rabbit. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 3 (4), 465–471.
- Kræmer, M., Abrahamsson, M. & Sjöström, A. (1999) The neonatal development of the light flash visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, 99 (1), 21–39.
- Mattsson, J. L., Fry, W. N., Boward, C. A. & Miller, E. (1978) Maturation of the visual evoked response in newborn miniature pigs. *American journal of veterinary research*, 39 (8), 1279–1281.
- Myslivecek, J. (1968) The development of the response to light flash in the visual cortex of the dog. *Brain research*, 10 (3), 418–430.
- Norman, J. L. & Wilson, P. D. (1973) Development of subcortical visually evoked potentials in kittens. *Brain research*, 55 (2), 446–450.
- Odom, J., Bach, M., Brigell, M., Holder, G., McCulloch, D., Tormene, A. & Vaegan (2010) ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Documenta Ophthalmologica*, 120 (1), 111–119.
- Rose, G. H. & Lindsley, D. B. (1965) Visually evoked electrocortical responses in kittens: development of specific and nonspecific systems. *Science (New York, N.Y.)*, 148 (3674), 1244–1246.
- Rose, G. H. & Lindsley, D. B. (1968) Development of visually evoked potentials in kittens: specific and nonspecific responses. *Journal of Neurophysiology*, 31 (4), 607–623.
- Rose, G. H., Gruenau, S. P. & Spencer, J. W. (1972) Maturation of visual electrocortical responses in unanesthetized kittens: effects of barbiturate anesthesia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 33 (2), 141–158.
- Strain, G. M., Graham, M. C., Claxton, M. S. & Olcott, B. M. (1989) Postnatal development of brainstem auditory-evoked potentials, electroretinograms, and visual-evoked potentials in the calf. *Journal of veterinary internal medicine*, 3 (4), 231–237.
- Strain, G. M., Jackson, R. M. & Tedford, B. L. (1991a) Postnatal development of the visual-evoked potential in dogs. *American journal of veterinary research*, 52 (2), 231–235.

- Strain, G. M., Claxton, M. S., Prescott-Mathews, J. S. & LaPhand, D. J. (1991b) Electroretinogram and visual-evoked potential measurements in sheep. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 55 (1), 1–4.
- Strain, G. M., Tedford, B. L. & Gill, M. S. (2006) Brainstem auditory evoked potentials and flash visual evoked potentials in Vietnamese miniature pot-bellied pigs. *Research in veterinary science*, 80 (1), 91–95.
- Ström, L. (2004) Utveckling av metod för utvärdering av synnervens funktion hos häst. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet. Tillgänglig: <http://epsilon.slu.se/9571655-ab.html> [4 september 2012].
- Ström, L., Pringle, J. & Ekesten, B. (2011) Visual Evoked Potentials in the Horse. I: *Conference Proceedings: European College of Veterinary Ophthalmologists 2012 Annual Scientific Meeting*, Berlin, Germany, 19-22 May, 2011.
- Szalay, F. (2001) Development of the equine brain motor system. *Neurobiology (Budapest, Hungary)*, 9 (2), 107–135.
- Takeuchi, T., Suzuki, M., Sitizyo, K. & Saito, T. (1993) Postnatal development of visual evoked potentials in Japanese black calves. *The Japanese journal of physiology*, 43 (6), 809–815.
- Waymire, J. C. (1997) Organization of cell types. I: Byrne, J. H. (ed.) *Neuroscience Online: An Electronic Textbook for the Neurosciences* [online]. Department of Neurobiology and Anatomy, The University of Texas Medical School at Houston (UTHealth). Tillgänglig: <http://neuroscience.uth.tmc.edu/> [11 januari 2013]
- Wilkie, D. A. (2010) Diseases of the ocular posterior segment. I: Gilger, B. (ed.). *Equine Ophthalmology*. 2 ed. 367-396. Missouri. Saunders.
- Woods, J. R. Jr, Parisi, V., Coppes, V. & Brooks, D. E. (1983) Maturation sequence of the visual system: serial measurements of visual evoked potential and electroretinogram in the healthy neonatal lamb. *American journal of obstetrics and gynecology*, 145 (6), 738–743.